

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA PARA METÁSTASIS CEREBRALES: EXPERIENCIA EN ARGENTINA

TOMÁS SAAVEDRA AZCONA, PEDRO L. PLOU, PABLO PAOLINELLI, FLORENCIA B. CASTO, EZEQUIEL JUNGBERG,
NICOLÁS TILANO, JOAN SEBASTIAN PAZOS, WILLIAM BLETTLER, GUSTAVO L. GARATEGUI, PABLO M. AJLER

Servicio de Neurocirugía de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Tomás Saavedra Azcona, Servicio de Neurocirugía de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina

E-mail: tomas.saavedra@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 30-VIII-2025

Aceptado: 4-XI-2025

Resumen

La radiocirugía estereotáctica o radioterapia hipofraccionada postoperatorias representan la modalidad estándar de adyuvancia local tras la resección quirúrgica de metástasis cerebrales únicas. La radioterapia intraoperatoria (IORT) ofrece la ventaja de aplicar una dosis ablativa durante el mismo acto quirúrgico, evitando retrasos y permitiendo reinicio temprano de terapias sistémicas. Este trabajo describe nuestra primera experiencia nacional con IORT, con los resultados preliminares de una serie de casos. La serie la componen tres pacientes masculinos con diagnóstico de metástasis cerebral única de localización supratentorial (dos frontales derechas y una temporal izquierda), con indicación quirúrgica por efecto de masa o necesidad diagnóstica (anatomía patológica) y que cumplían criterios para IORT. Los tumores primarios fueron en un caso adenocarcinoma colorrectal y en dos casos cáncer de pulmón de no-células pequeñas. En nuestra experiencia inicial, no documentamos casos de recurrencia local al seguimiento, ni evidencia de radionecrosis o diseminación leptomeníngea, los pacientes estaban vivos al cierre del análisis y sin progresión de enfermedad en el sistema nervioso central. La IORT resultó factible y segura, con resultados preliminares alentadores, que con futuros estudios podría consolidarse como alternativa al esquema clásico de cirugía más radioterapia postoperatoria.

Palabras clave: intraoperatoria, metástasis, neurooncología, radioterapia

Abstract

Intraoperative radiotherapy for brain metastases: an experience in Argentina

Postoperative stereotactic radiosurgery or hypofractionated radiotherapy represent the standard local adjuvant treatment modality after surgical resection of single brain metastases. Intraoperative radiotherapy (IORT) offers the advantage of delivering an ablative dose during the same surgical procedure, avoiding delays and allowing early reinitiation of systemic therapies. This work describes our first national experience with IORT, with preliminary results from a case series. The series included three male patients diagnosed with a single supratentorial brain metastasis (two right frontal and one left temporal), with surgical indication due to mass effect or diagnostic need (pathology analysis) and who met criteria for IORT. The primary tumors were colorectal carcinoma in one case and non-small cell lung cancer in two cases. In our experience, we documented no cases of local recurrence at follow-up, nor evidence of radionecrosis or leptomeningeal dissemination, the patients were alive at the close of the analysis and without central nervous system disease progression. IORT resulted feasible and safe, with encouraging preliminary results, which, with future studies, could consolidate it as an alternative to the traditional regimen of surgery plus postoperative radiotherapy.

Key words: intraoperative, metastasis, neurooncology, radiotherapy

Las metástasis cerebrales son la forma más frecuente de compromiso intracraneal del cáncer sistémico, afectando aproximadamente un 10% de los pacientes oncológicos en algún momento^{1,2}. El manejo estándar para lesiones únicas resecables consiste en la resección quirúrgica seguida de radiocirugía estereotáctica (SRS) o radioterapia hipofraccionada (HFRT) del lecho quirúrgico, lo que mejora el control local y preserva la función cognitiva^{2,3}.

Sin embargo, tanto la SRS como la HFRT requieren de espera postoperatoria (recuperación de cirugía, cicatrización de herida, planificación de imagen) que puede retrasar el inicio de terapias sistémicas, lo cual es crítico en pacientes con enfermedad extracraneal activa⁴. En este contexto, la Radioterapia Intraoperatoria (IORT) surge como una técnica innovadora que permite aplicar la dosis ablativa en el mismo acto quirúrgico, eliminando la demora y asegurando cobertura precisa del lecho resecado^{5,6}.

Estudios internacionales recientes reportan tasas de control local del 88–98% con IORT, tasas de radionecrosis de ~5–7%, y reducción significativa del tiempo hasta el inicio de la terapia sistémica comparado con la radioterapia postoperatoria^{7–9}. En Argentina, no existen reportes

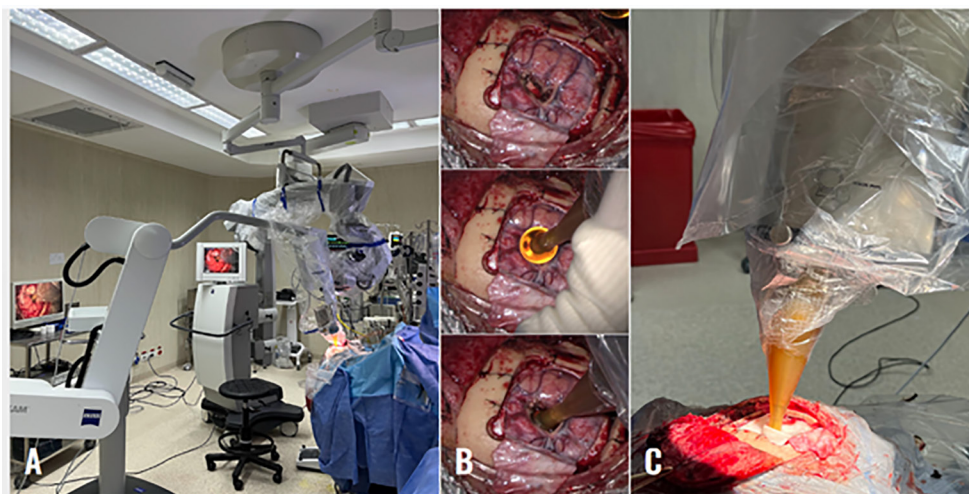
publicados de experiencia con esta técnica para metástasis cerebrales.

Este trabajo describe nuestra primera experiencia nacional con IORT, con los resultados preliminares de una serie de tres pacientes.

Casos clínicos

La serie la componen pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral única de localización supratentorial, con indicación quirúrgica por efecto de masa o necesidad diagnóstica (anatomía patológica) y que cumplieran criterios para IORT (edad entre 18 y 75 años; un estado funcional medido por el índice de Karnofsky-KPS igual o mayor a 70; ausencia de cirugías craneales previas o radioterapia craneal; y una expectativa de vida estimada mayor o igual a 3 meses, evaluada mediante los índices GPA [Graded Prognostic Assessment] y RPA [Recursive Partitioning Analysis]). El procedimiento quirúrgico consistió en la resección macroscópica completa de la lesión con verificación intraoperatoria mediante biopsia por congelación. Inmediatamente después, se aplicó IORT utilizando el equipo INTRABEAM® (Carl Zeiss), empleando aplicadores esféricos de 1.5 a 5 cm de diámetro según la cavidad quirúrgica y anatomía circundante, teniendo en cuenta para la parametrización las restricciones del Análisis Cuantitativo de los Efectos en el Tejido Normal en la Clínica (QUANTEC) para el sistema nervioso central (SNC) (Fig. 1).

Figura 1 | Procedimiento quirúrgico. A: Disposición en quirófano de equipo para radioterapia intraoperatoria INTRABEAM® (Carl Zeiss) en la cabecera del paciente junto al microscopio quirúrgico. B: Paso a paso del procedimiento quirúrgico. Tras la exéresis macroscópica completa y confirmación histopatológica intraoperatoria se procede a realizar radioterapia del lecho tumoral mediante la introducción del aplicador en el lecho quirúrgico. Se selecciona diámetro de esfera que se adapte mejor a la cavidad y tome contacto con todas las paredes del lecho. C: Aplicador dirigido a la cavidad quirúrgica. Es importante que la dirección del aplicador sea perpendicular al lecho y el tamaño de la esfera se adecue a la cavidad para asegurar la distribución homogénea del tratamiento radiante



Caso clínico 1

Hombre de 51 años con antecedente de adenocarcinoma colorrectal (diagnosticado en julio 2020) que recibió tratamiento oncológico previo. Diagnóstico de lesión frontal derecha en agosto de 2024 en contexto de dos episodios comiciales tónico-clónico generalizados. Al momento del diagnóstico presentaba KPS 80, GPA 2.5 y RPA II. Indicación quirúrgica por efecto de masa. Se realizó resección quirúrgica + IORT 20 Gy a 0 mm de profundidad y 11 minutos de duración. Sin complicaciones postoperatorias. El control postoperatorio a las 48 horas evidenció exéresis completa. Egreso hospitalario al tercer día. Seguimiento a 3 y 9 meses con evidencia de respuesta local y ausencia de complicaciones. El tiempo al inicio de la terapia sistémica fue de 20 días. La anatomía patológica de la lesión fue compatible con infiltración por adenocarcinoma colorrectal (Fig. 2A).

Caso clínico 2

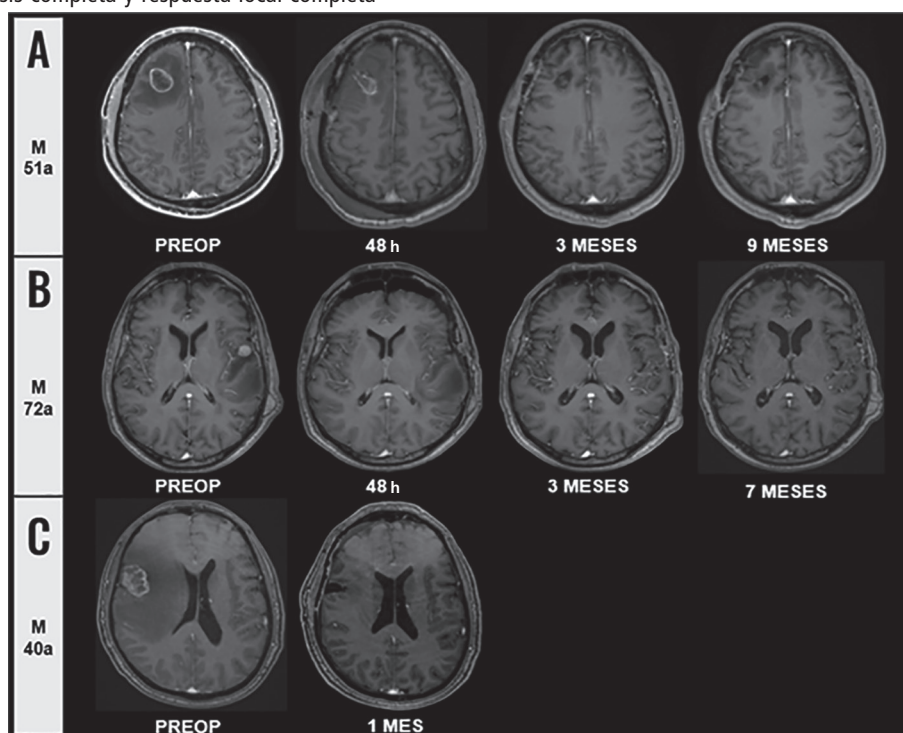
Hombre de 72 años con diagnóstico de lesión temporal izquierda (noviembre de 2024) en contexto de cefalea y episodio de afasia transitoria. Posteriormente en estudios

de estadificación se detectó una masa pulmonar izquierda compatible con proceso neoformativo primario. Se llevó a cabo cirugía para estudio anatomopatológico de la lesión cerebral. Al momento del diagnóstico presentaba KPS 100, GPA 2.5 y RPA II. Se realizó resección quirúrgica + IORT 20 Gy a 0 mm de profundidad y 8 minutos de duración. Sin complicaciones postoperatorias. Control postoperatorio a 48 horas que evidenció exéresis completa. Egreso hospitalario al tercer día. Seguimiento a 3 y 7 meses con evidencia de respuesta local y ausencia de complicaciones. El tiempo al inicio de terapia sistémica fue de 38 días. La anatomía patológica de la lesión fue compatible con infiltración por adenocarcinoma de pulmón (Fig. 2B).

Caso clínico 3

Hombre de 40 años con antecedente de carcinoma de pulmón (diagnosticado en agosto 2024) que recibió tratamiento oncológico previo. Diagnóstico de lesión frontal derecha en mayo de 2025 en contexto de cefalea. Al momento del diagnóstico presentaba KPS 90, GPA 3 y RPA II. Indicación quirúrgica por efecto de masa. Se realizó re-

Figura 2 | Se muestran cortes axiales de resonancia magnética en secuencia T1W con contraste endovenoso preoperatorias y posoperatorias. A: Caso 1. Metástasis frontal derecha de adenocarcinoma colorrectal. Control postoperatorio a 48 horas que evidencia exéresis completa. Seguimiento a 3 y 9 meses con respuesta local completa. B: Caso 2. Metástasis temporal izquierda de adenocarcinoma de pulmón. Control postoperatorio a 48 horas que evidencia exéresis completa. Seguimiento a 3 y 7 meses con adecuada respuesta local. C: Caso 3: Metástasis frontal derecha de carcinoma de pulmón. Control postoperatorio a 1 mes que evidencia exéresis completa y respuesta local completa



sección quirúrgica + IORT 20 Gy a 0 mm de profundidad y 11 minutos de duración. Sin complicaciones postoperatorias. Egreso hospitalario al segundo día. Control postoperatorio a 1 mes que evidenció exéresis completa, con respuesta local y ausencia de complicaciones. El tiempo al inicio de terapia sistémica fue de 30 días. La anatomía patológica de la lesión fue compatible con infiltración por carcinoma pulmonar (Fig. 2C).

El trabajo fue realizado con la aprobación correspondiente del comité de ética institucional y los pacientes sometidos a la intervención dieron su respectivo consentimiento informado.

Discusión

Los pacientes sometidos a resección quirúrgica de una sola metástasis cerebral tienen un riesgo del 50 al 60% de recurrencia local en el sitio quirúrgico en los siguientes 6 meses¹⁰. Históricamente, la técnica postoperatoria era la radioterapia de campo completo (WBRT)¹⁰. Sin embargo, la WBRT se asocia con numerosos efectos adversos y un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo que puede reducir la calidad de vida de los pacientes en forma significativa. En este contexto, la WBRT postoperatoria ha sido reemplazada por la radioterapia localizada, que puede administrarse como HFRT al lecho tumoral o como SRS.

La SRS dirigida a la cavidad quirúrgica está respaldada por estudios observacionales, así como por ensayos clínicos aleatorizados que demuestran que la SRS postoperatoria disminuye el riesgo de deterioro neurocognitivo en comparación con la WBRT y mejora el control local en comparación con la observación^{11,12}. La dosis y el fraccionamiento de la radiación focal se adaptan según factores como el tamaño de la cavidad quirúrgica, la ubicación y la histología tumoral. La SRS de fracción única puede utilizarse para cavidades pequeñas (<3 cm de diámetro), mientras que la SRS de fracción múltiple o HFRT (hipofraccionada) ofrece mejores tasas de control local para cavidades más grandes y un tamaño tumoral preoperatorio mayores a 3 cm¹³.

La IORT ha surgido como una alternativa innovadora al esquema estándar de cirugía más radioterapia postoperatoria, especialmente en el manejo de metástasis cerebrales únicas resecables quirúrgicamente^{14,15}. Al administrar la dosis ablativa en el mismo acto quirúrgico,

la IORT ofrece ventajas significativas: permite completar el tratamiento local en el mismo acto operatorio, elimina la demora necesaria para la cicatrización antes de planificar y ejecutar la SRS, evita la incertidumbre en la definición del volumen objetivo postoperatorio y acorta los tiempos para el inicio de la terapia sistémica⁵. Todo esto, y en especial el último punto, resulta crítico para pacientes con enfermedad extracranial activa que necesitan iniciar o reiniciar rápidamente su tratamiento sistémico. Otra ventaja significativa, es la versatilidad de la IORT para adaptarse a cavidades quirúrgicas de diferentes tamaños, ya que los aplicadores tienen un rango de 1.5 a 5 cm de diámetro. En este sentido, para volúmenes tumorales mayores a 3 cm, la IORT superaría a la SRS en la posibilidad de realizar el tratamiento definitivo en el mismo acto quirúrgico, ya que la SRS postoperatoria en estos casos requiere inevitablemente del fraccionamiento de dosis en diferentes sesiones para lograr un adecuado control local, extendiendo los tiempos de adyuvancia.

En nuestra experiencia inicial con tres pacientes, no se observaron casos de recurrencia local al seguimiento, ni evidencia de radionecrosis o diseminación leptomeníngea, y todos los pacientes estaban vivos al cierre del análisis (julio 2025) y libres de progresión de enfermedad en el SNC. Estos resultados preliminares serían consistentes con lo reportado internacionalmente para la IORT. Cifarelli y col. en un estudio multicéntrico de 54 pacientes reportaron una tasa de control local a un año del 88%, mientras Layer y col. describieron tasas de control local incluso superiores al 98% en una cohorte más grande de 103 lesiones, incluyendo pacientes en tratamiento combinado con inmunoterapia o terapias dirigidas^{7,8}. Por su parte, Weil y col. documentaron control local sostenido con seguimiento prolongado a 5 años, destacando además la seguridad a largo plazo de la técnica con baja tasa de radionecrosis (~5-7%)⁹.

En contraste, la radioterapia postoperatoria, aunque bien consolidada como estándar, suele requerir planificar y realizar el tratamiento días o semanas después de la cirugía, lo cual puede en algunas circunstancias retrasar el inicio de terapias sistémicas⁴. Dejonckheere y col., demostraron en un estudio prospectivo compara-

tivo entre IORT y SRS, que el tiempo medio hasta el inicio del tratamiento sistémico fue significativamente menor con IORT (36 días) frente a SRS (52 días, $p=0.01$)⁵. Además, la duración total de hospitalización fue menor (11 días vs 19 días, $p<0.001$), resaltando la capacidad de IORT para acelerar la trayectoria de tratamiento oncológico interdisciplinario sin aumentar la toxicidad⁵. En nuestra cohorte, el tiempo al inicio de la terapia sistémica fue de 20 días en el caso 1, 38 días en el caso 2 y 30 días en el caso 3. El tiempo de hospitalización postoperatoria fue de 3 días en el caso 1 y 2 y de 2 días en el caso 3. A pesar del tamaño reducido de nuestra serie ($N=3$), no se observaron complicaciones quirúrgicas mayores ni efectos adversos atribuibles a la radioterapia intraoperatoria en el tiempo de seguimiento.

Por otro lado, si bien no hay estudios a la fecha que comparen costo-efectividad de ambas modalidades de tratamiento radiante, en nuestra experiencia los costos de la IORT empleados para una lesión única son iguales que los empleados para realizar SRS posoperatoria. Esto permitiría consolidar la IORT como una estrategia accesible en nuestro medio para metástasis solitarias.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de una serie de tres pacientes, lo cual limita la potencia estadística y la generalización de los hallazgos. Además, si bien 2 pacientes de la cohorte alcanzaron 6 meses de seguimiento (período documentado en la literatura en el cual ocurren la mayor parte de las recurrencias locales), el seguimiento es aún reducido, lo que limita la evaluación en forma robusta del control local o la aparición de toxicidad tardía, como radionecrosis o recidiva leptomeníngea a largo plazo. Otra limitación relevante es la ausencia de un grupo comparador interno de pacientes tratados en nuestro

centro con el esquema estándar de cirugía más SRS/HFRT postoperatoria, lo cual impide realizar comparaciones directas locales. Finalmente, dado que se trata de un estudio observacional sin asignación aleatoria, existe la posibilidad de sesgo de selección, ya que los criterios de inclusión y exclusión, aunque cuidadosamente definidos, podrían haber favorecido la selección de pacientes con mejor pronóstico funcional y oncológico.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, este estudio representa un avance significativo en el campo de la neurooncología regional al constituir el primer registro documentado en Argentina de la implementación de radioterapia intraoperatoria para metástasis cerebrales. La experiencia en esta serie permite demostrar la factibilidad técnica y la coordinación multidisciplinaria necesaria para llevar a cabo esta práctica a nivel local. Este trabajo, por lo tanto, sienta un precedente fundamental para la expansión de esta tecnología en nuestro país y en la región, promoviendo su adopción en centros con capacidad neuroquirúrgica y radioterápica. Además, establece las bases para futuros estudios colaborativos y comparativos que permitan consolidar la evidencia sobre su eficacia y perfil de toxicidad en nuestra población, fortaleciendo la equidad en el acceso a innovaciones terapéuticas en oncología neuroquirúrgica.

La radioterapia intraoperatoria para metástasis cerebrales solitarias ha demostrado resultados preliminares alentadores en una serie de tres pacientes. Esta podría representar una alternativa válida al esquema clásico de cirugía + radioterapia postoperatoria, optimizando tiempos de tratamiento y facilitando el acceso temprano a terapias sistémicas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol* 2018;149:27-42.
2. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40:492-516.
3. Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, et al. Ste-

- reotactic radiosurgery for postoperative metastatic surgical cavities: a critical review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111:68-80.
4. Yaghi NK, Radu S, Nugent JG, et al. Optimal timing of radiotherapy following brain metastases surgery. *Neurooncol Pract* 2022; 9:133-41.

5. Dejonckheere CS, Layer JP, Hamed M, et al. Intraoperative or postoperative stereotactic radiotherapy for brain metastases: time to systemic treatment onset and other patient-relevant outcomes. *J Neurooncol* 2023; 164:683-91.
6. Krauss P, Steininger K, Motov S, et al. Resection of supratentorial brain metastases with intraoperative radiotherapy. Is it safe? Analysis and experiences of a single center cohort. *Front Surg* 2022; 9:1071804.
7. Cifarelli CP, Brehmer S, Vargo JA, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study. *J Neurooncol* 2019; 145:391-7.
8. Layer JP, Shiban E, Brehmer S, et al. Multicentric assessment of safety and efficacy of combinatorial adjuvant brain metastasis treatment by intraoperative radiation therapy and immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 118:1552-62.
9. Weil RJ, Mavinkurve GG, Chao ST, et al. Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *J Neurosurg* 2015; 122:825-32.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Regeur WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-9.
11. Eitz KA, Lo SS, Soliman H, et al. Multi-institutional analysis of prognostic factors and outcomes after hypofractionated stereotactic radiotherapy to the resection cavity in patients with brain metastases. *JAMA Oncol* 2020; 6:1901-9.
12. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1049-60.
13. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain Radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:650-5.
14. de Castro DG, Sanematsu PI Jr, Pellizzon ACA, et al. Intraoperative radiotherapy for brain metastases: first-stage results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *J Neurooncol* 2023; 162:211-5.
15. Kahl KH, Krauss PE, Neu M, et al. Intraoperative radiotherapy after neurosurgical resection of brain metastases as institutional standard treatment-update of the oncological outcome from a single center cohort after 117 procedures. *J Neurooncol* 2024; 169:187-93.